WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

B01L 7/00

3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

2. April 1992 (02.04.92)

WO 92/04979

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE91/00704

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

6. September 1991 (06.09.91)

(30) Prioritätsdaten: P 40 29 004.2

13. September 1990 (13.09.90) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENS CHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 110, D-3400 Göttingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder, and (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EIGEN, Manfred [DE/DE]; Dehio-Weg 114, D-3400 Göttingen (DE). SIMM, Wolfgang [DE/DE]; Bahnhofstrasse 3A, D-3405 Ros-doff (DE) WEIGE Poderich (DE/DE): Am Wondels dorf I (DE). WEISE, Roderich [DE/DE]; Am Weendelsgraben, D-3400 Göttingen (DE).

(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Augustenstrasse 7, D-

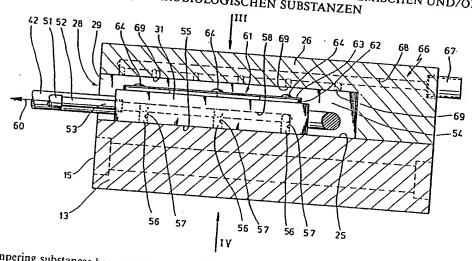
(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), TT (europäisches Pa päisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS AND DEVICE FOR TEMPERING CHEMICAL, BIOCHEMICAL AND/OR MICROBIOLOGICAL

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM TEMPERIEREN VON CHEMISCHEN UND/ODER BIO-CHEMISCHEN UND/ODER MIKROBIOLOGISCHEN SUBSTANZEN



(57) Abstract

A device (10) for tempering substances has a metal block arrangement (12) with at least one zone (32) the temperature of which can be set at a determined mean value, as well as at least another zone (32'). The device (10) has a metallic base plate (31) with a receptacle for the substances, and at least one of its outer surfaces can be brought into thermal contact with the metal block arrangement (12). In addition, a pressure generator (49) generates a pressure that deviates from the ambient pressure between at least one outer surface and the metal block arrangement. The device (10) further has a conveyor (33) that selectively conveys the base plate (31) into one of the zones (32, 32') of the metal block arrangement (12) along a conveying path (44). The pressure generator (49) is capable of generating an overpressure or a depression. In addition, the conveyor (33) has a member (40) that can be brought to bear against the base plate (31), so that a thrust directed mainly along the conveying path (44) can be exerted on the

(57) Zusammenfassung Eine Vorrichtung (10) zum 1emperieren von Substanzen weist eine Metaliblockanordnung (12) au die zumindest einen auf eine festlegbare mittlere Temperatur einstellbaren Bereich (32) sowie mindestens einen weiteren Bereich (32') aufweist. Die Vorrichtung (10) ist mit einer metallischen Trägerplatte (31) versehen, die eine Aufnahmeeinrichtung für die (32') aufweist. Die Vorrichtung (10) ist mit einer metallischen mit der Metallblockanordnung (12) in thermischen Kor Substanzen aufweist, und die über zumindest eine ihrer Außenflächen mit der Metallblockanordnung (10) weist ferne und der Metallblockanordnung einen vom Umgebungsdruck abweichenden Druck zu erzeugen. Die Vorrichtung (10) weist ferne und der Metallblockanordnung einen vom Umgebungsdruck abweichenden Druck zu erzeugen. Die Vorrichtung (10) weist ferne eine Transportvorrichtung (33) auf, die die Trägerplatte (31) längs eines Transportweges (44) wahlweise in einen der Bereiche (3 eine Transportvorrichtung (33) auf, die die Trägerplatte (31) längs eines Transportweges (44) wahlweise in einen Überdruck (32') der Metallblockanordnung (12) transportiert. Die Druckerzeugungseinrichtung (49) ist dazu eingerichtet, einen Überdruck (32') der Metallblockanordnung (12) transportiert. Die Druckerzeugungseinrichtung (33) eine Anordnung (40) auf, die mit der Träge oder einen Unterdruck zu erzeugen. Außerdem weist die Transporteinrichtung (33) eine Anordnung des Transportweges (44) wir platte (31) derart in Anlage bringbar ist, daß auf die Trägerplatte (31) eine größenteils in Richtung des Transportweges (44) wir kende Schubkraft ausübbar ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

DE Deutschland MC Monaco MC Madagaskar
--

⁺ Es ist noch nicht bekannt, für welche Staaten der früheren Sowjetunion eine Benennung der Sowjetunion gilt.

Vorrichtung und Verfahren zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen mit

 einer Metallblockanordnung, die zumindest einen auf eine festlegbare mittlere Temperatur einstellbaren Bereich sowie mindestens einen weiteren Bereich aufweist,

- einer metallischen Trägerplatte, die eine Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme der Substanzen und/oder zur Aufnahme von Gefäßen für die Substanzen aufweist, und die über zumindest eine ihrer Außenflächen mit der Metallblockanordnung in thermischen Kontakt bringbar ist,
- einer Druckerzeugungseinrichtung, um zwischen der zumindest einen Auβenfläche und der Metallblockanordnung einen vom Umgebungsdruck abweichenden Druck zu erzeugen, und
- einer Transportvorrichtung, die die Trägerplatte längs einen Transportweges wahlweise in einen der Bereiche der Metallblockanordnung transportiert.

Eine derartige Vorrichtung ist aus der WO-A-9005947 bekannt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen mit den Schritten:

- a) Einstellen zumindest eines Bereiches einer Metallblockanordnung auf eine festgelegte Temperatur,
- b) Aufnahme der Substanzen oder von die Substanzen enthaltenden Gefäßen in zumindest einer in einer metallischen Trägerplatte vorgesehenen Ausnehmung, wobei die Trägerplatte über zumindest eine ihrer Außenflächen mit der Metallblockanordnung in thermischen Kontakt bringbar ist,
- c) Transportieren der Trägerplatte in den zumindest einen Bereich und

d) Erzeugen eines Unterdruckes zwischen der Auβenfläche der Trägerplatte und der Metallblockanordnung, um den thermischen Kontakt zu verbessern.

Ein derartiges Verfahren wird mit der aus der WO-A-9005947 bekannten Vorrichtung durchgeführt.

Die bekannte Vorrichtung weist als Metallblockanordnung eine im Querschnitt U-förmige Metallschiene auf, die an ihrem einen Ende gekühlt und an ihrem anderen Ende geheizt wird. Auf diese Weise entsteht in der Metallschiene ein annähernd linearer Temperaturgradient, dessen Steigung (K/cm) durch den räumlichen Abstand und die Temperaturdifferenz zwischen den beiden thermostatierten Enden der Metallschiene bestimmt ist.

Darüberhinaus ist es bekannt, zwischen den temperierten Enden der Metallschiene zusätzliche Temperiervorrichtungen vorzusehen, um längs der Metallschiene Abschnitte mit Temperaturgradienten unterschiedlicher Steigung zu erzeugen. Dadurch werden beispielsweise Temperaturbereiche mit einem relativ flachen und/oder Temperaturbereiche mit einem sehr steilen Temperaturgradienten erzeugt.

Die bekannte Vorrichtung weist ferner eine zwischen den Schenkeln der Metallschiene angeordnete Trägerplatte auf, die mit
Bohrungen zur Aufnahme von Plastikreaktionsgefäßen versehen
ist, in denen die zu temperierenden Substanzen aufgenommen
sind. Die Trägerplatte wird mittels einer Transportvorrichtung
in den Bereich der Metallschiene transportiert, der die gewünschte Temperatur aufweist, die die Substanzen annehmen
sollen. Für den dazu erforderlichen Wärmeaustausch steht die

Trägerplatte über ihre Bodenfläche und ihre beiden Stirnseiten mit der Grundfläche bzw. den Schenkelinnenflächen der U-förmigen Metallschiene in thermischem Kontakt.

An den Querseiten der Trägerplatte sind zwei Zahnriemen befestigt, die über Umlenkrollen in Längsrichtung der Metallschiene um diese herum geführt und so je über ein Zahnrad angetrieben sind, daß sie die Trägerplatte in dem U der Metallschiene hin- und herziehen können, um so verschiedene Temperaturbereiche anzufahren.

Um den thermischen Kontakt zwischen der Trägerplatte und der Metallschiene zu verbessern, wird bei der bekannten Vorrichtung vorgeschlagen, die Trägerplatte mittels Unterdruck an die Metallschiene anzusaugen.

Bei der bekannten Vorrichtung ist es von Nachteil, daß die im Vergleich zu ihrer Längserstreckung sehr hohe Trägerplatte beim Ziehen in einen anderen Temperaturbereich sehr leicht verkippt, so daß der Transport der Trägerplatte nur sehr langsam vor sich gehen kann. Bei der Überwindung von hohen Temperaturgradienten geschieht es außerdem immer wieder, daß sich die Trägerplatte wegen der mit der Temperaturänderung verbundenen Ausdehnung mit ihren Stirnseiten zwischen den Schenkeln der U-förmigen Metallschiene verklemmt, so daß kein weiterer Transport möglich ist. Das Bedienungspersonal muß von Hand eingreifen, um die Transportvorrichtung wieder gangbar zu machen.

Wegen der nur langsamen Verfahrgeschwindigkeit der Trägerplatte sind die Zeiten, die benötigt werden, um die mittransportierten Substanzen umzutemperieren, gerade im Zusammenhang mit den modernen biochemischen Methoden unerwünscht hoch.

Bei vielen Reaktionen werden außerdem Temperaturbereiche benötigt, die deutlich unterhalb des Taupunktes der Umgebungs-luft liegen, was bei der bekannten Vorrichtung dazu führt, daß sich in diesen Temperaturbereichen auf der Metallschiene Kondenswasser niederschlägt. Dieses Kondenswasser beeinträchtigt einerseits den Temperaturübergang und führt andererseits im Zusammenhang mit der Unterdruckansaugung dazu, daß die Trägerplatte sozusagen auf der Metallschiene "festklebt" und nur durch hohe Motorleistungen in einen anderen Temperaturbereich gezogen werden kann.

Temperaturen unter 0°C, wie sie beispielsweise zum Abstoppen enzymatischer Reaktionen erforderlich sind, führen bei der bekannten Vorrichtung zur Eisbildung und damit zu sehr schlechten Temperaturübergängen und ggf. sogar zu einem Festfrieren der Trägerplatte.

Weiterhin ist aus der WO-A-9005023 eine Vorrichtung bekannt, bei der drei gegeneinander thermisch isolierte Metallblöcke in Längsrichtung hintereinander gesetzt sind, wobei jeder Metallblock auf eine eigene Temperatur einstellbar ist. In die Metallblöcke und in die zur Wärmeisolation zwischen ihnen angeordneten Kunststoffblöcke ist ein nach oben offener, durchgehender Führungskanal gefräst, in dem eine Trägerplatte längsverschieblich angeordnet ist, die Bohrungen zur Aufnahme von Reaktionsgefäßen mit zu temperierenden Substanzen aufweist.

Auch bei dieser Vorrichtung wird die Trägerplatte mit Hilfe eines Zahnriemens aus dem einen temperierten Bereich in den anderen gezogen. Obwohl die Grundfläche der Trägerplatte bei dieser Vorrichtung so groß ist, daß die Trägerplatte beim Ziehen nicht zum Verkippen neigt, stößt die Trägerplatte beim Verfahren gelegentlich gegen vorstehende Kanten, die an dem Übergang von einem Metallblock zu einem Kunststoffblock oder umgekehrt wegen der unterschiedlichen Wärmeausdehnung dieser Materialien entsteht.

Darüberhinaus kann sich die Trägerplatte beim Verfahren zwischen zwei sehr unterschiedlich temperierten Temperaturbereichen aufgrund der damit verbundenen Wärmeausdehnung in dem als Schwalbenschwanzführung ausgebildeten Kanal derart verklemmen, daß ein weiterer Transport unmöglich ist.

In beiden Fällen muß das Bedienungspersonal eingreifen, um den weiteren Betrieb der bekannten Vorrichtung zu gewährleisten.

Weiterhin ist es bei beiden Vorrichtungen bekannt, ein Schmiermittel zu verwenden, das dafür sorgen soll, daß die Trägerplatte besser gleitet. Nach mehreren Verfahrvorgängen muß die Metallblockanordnung jedoch neu eingeschmiert werden, was bei längerem Betrieb zu zeitaufwendigen Wartungsarbeiten führt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren der eingangs genannten Art dahingehend weiterzubilden, daß die vorstehend genannten Nachteile vermieden werden. Insbesondere soll es möglich werden, die Substanzen auch bei tieferen Temperaturen schneller umtemperieren zu können. Darüberhinaus soll die Vorrichtung bei einem konstruktiv einfachen Aufbau schnell und einfach in Betrieb zu nehmen und während des Betriebes wartungsfrei sein.

WO 92/04979 PCT/DE91/00704

7

Hinsichtlich der eingangs genannten Vorrichtung wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß die Druckerzeugungseinrichtung dazu eingerichtet ist, wahlweise einen Überdruck oder einen Unterdruck zu erzeugen, und daß die Transporteinrichtung eine Anordnung aufweist, die mit der Trägerplatte derart in Anlage bringbar ist, daß auf die Trägerplatte eine größtenteils in Richtung des Transportweges wirkende Schubkraft ausübbar ist.

Hinsichtlich des eingangs genannten Verfahrens wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß zu Beginn des Transportschrittes zwischen der Außenfläche und der Metallblockanordnung ein Überdruck aufgebaut wird, so daß die Trägerplatte zumindest größtenteils von der Metallblockanordnung abgehoben wird, daß während des Transportschrittes die Trägerplatte lediglich in Richtung des Transportweges geschoben wird, und daß am Ende des Transportschrittes der Überdruck wieder abgebaut wird.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird auf diese Weise vollkommen gelöst. Weil bei der neuen Vorrichtung und dem neuen Verfahren zwischen der Trägerplatte und der Metallblockanordnung während des Transportierens der Trägerplatte ein Überdruck aufgebaut wird, schwebt die Trägerplatte sozusagen auf einem Luftkissen über evtl. Kanten hinweg. Da die Trägerplatte andererseits jetzt in Richtung des Transportweges geschoben wird, wobei die Kraft lediglich in Transportrichtung ausgeūbt wird, kann es nicht mehr geschehen, daβ die Trägerplatte kippt und dadurch verklemmt. Auf diese Weise ist es möglich, die Trägerplatte sehr schnell zwischen verschiedenen Temperaturbereichen hin- und herzuschieben, was zu einer deutlichen Verringerung der gesamten Umtemperierzeit führt. Die Trägerplatte wird sozusagen mit einem Luftkissen von der Metallblockanordnung abgehoben, auf diesem Luftkissen mit großer Geschwindigkeit in den neuen Temperaturbereich geschoben und dort wieder abgesenkt.

Besonders bevorzugt ist es bei dem Ausführungsbeispiel der Vorrichtung, wenn die Trägerplatte lediglich über ihre Bodenfläche, die die zumindest eine Außenfläche ist, mit der Metallblockanordnung in thermischen sowie sonstigen Kontakt bringbar ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Trägerplatte auf keinen Fall in der Metallblockanordnung verklemmen kann. Die einzige Fläche, über die sie mit der Metallblockanordnung in Berührung gelangen kann, ist ihre Bodenfläche, die während des Transportvorganges auf einem Luftkissen schwebt. Da es bei der neuen Vorrichtung nicht mehr vorkommen kann, daß die Trägerplatte hängen bleibt, ist die neue Vorrichtung wartungsfrei und einfach zu bedienen. Darüberhinaus kann die Transportgeschwindigkeit der Trägerplatte hier weiter gesteigert werden, da selbst bei hohen Geschwindigkeiten nicht die Gefahr des Hängenbleibens besteht. Dies trägt dazu bei, daß die zum Umtemperieren der mitbewegten Substanzen benötigte Zeit noch kürzer wird.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Trägerplatte eine zwischen ihrer Oberseite und der Bodenfläche gemessene Stärke aufweist, die gering ist gegenüber ihren Querabmaßen.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der Wärmetransport aus der Trägerplatte heraus bzw. in sie hinein einerseits über eine große Fläche erfolgen kann und daß andererseits die zu transportierende Wärmemenge in der Trägerplatte selbst wegen ihrer geringen Stärke nur einen kurzen Weg zurücklegen muß. Dies führt dazu, daß die Trägerplatte und damit auch die in den Reaktionsgefäßen gehaltenen Substanzen sehr schnell umtemperiert werden. Während die Maßnahmen des Luftkissens und des Schiebens

die Transportzeit verringern, wird hier die eigentliche Zeit verringert, die benötigt wird, um den Wärmeaustausch selbst vorzunehmen. Wie bereits erwähnt, setzt sich die gesamte Umtemperierzeit aus diesen beiden Zeiten zusammen. Da bei der neuen Vorrichtung beide Zeitbereiche deutlich verkürzt wurden, ist ebenfalls die gesamte Umtemperierzeit sehr kurz, so daß auch enzymatische Reaktionen, die steile Temperaturprofile über der Zeit erfordern, mit der neuen Vorrichtung gesteuert werden können.

Ferner ist es bevorzugt, wenn die Stärke der Trägerplatte geringer als 10 mm ist.

Durch diese Maßnahme wird in vorteilhafter Weise der Wärmeaustauschweg in der Trägerplatte reduziert, so daß das Umtemperieren in noch kürzerer Zeit vonstatten geht.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Trägerplatte aus Silber gefertigt ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß ein Metall verwendet wird, das eine sehr große Temperatur- und Wärmeleitfähigkeit - verglichen mit anderen Metallen - aufweist, so daß der Wärmetransport sehr schnell vonstatten geht.

Es ist ferner bevorzugt, wenn die Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme einer flexiblen, dünnen Kunststoffplatte ausgelegt ist, in der nach unten vorstehende Mulden zur Aufnahme der Substanzen ausgebildet sind.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der Wärmeübergang von der Trägerplatte durch die Wand des Reaktionsgefäßes hindurch in die zu temperierende Substanz bzw. Lösung hinein wegen der dünnen Wandung der Kunststoffplatte im Bereich der Mulden in sehr kurzer Zeit vor sich geht. Verglichen mit den bekannten Plastik-Reaktionsgefäßen erfolgt das Umtemperieren bei diesen Kunststoffplatten erheblich schneller.

Ferner ist es bevorzugt, wenn die Aufnahmeeinrichtung an die Außenkonturen der Mulden angepaßte Ausnehmungen aufweist, und wenn die Kunststoffplatte mittels Schrauben an der Trägerplatte befestigbar ist.

Diese Maßnahmen sorgen für einen sehr guten thermischen Kontakt zwischen der Trägerplatte einerseits und den Mulden der Kunststoffplatte andererseits. Dies führt ebenfalls zu einem schnellen und auch reproduzierbarem Umtemperieren der Substanzen.

Ferner ist es bevorzugt, wenn in der Bodenfläche der Trägerplatte Öffnungen vorgesehen sind, die über in der Trägerplatte
verlaufende Kanäle mit einem an der Trägerplatte angeordneten
Anschlußstutzen verbunden sind, der seinerseits mit der Druckerzeugungseinrichtung in Verbindung steht.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß das Luftkissen unmittelbar unter der Trägerplatte gebildet wird, was konstruktiv besonders einfach ist. Außerdem ist es hier möglich, die selben Öffnungen sowohl für das Ansaugen mit Unterdruck als auch für das Abheben mit Überdruck zu verwenden.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die mit der Trägerplatte in Anlage bringbare Anordnung eine Führungsgabel mit zwei zueinander parallel und im Abstand verlaufenden Führungsstäben aufweist, zwischen denen die Trägerplatte geführt ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß wegen der "losen" Führung der Trägerplatte keine nach unten gerichteten Kräfte auf diese ausgeübt werden. Daher reicht schon ein geringes Luftkissen aus, um die Trägerplatte zumindest bereichsweise von der Metallblockanordnung abzuheben. Es treten keine Kräfte auf, die die Trägerplatte gegen den Druck des Luftkissens während des Verschiebens mit der Metallblockanordnung in Berührung bringen könnten. Der Betrieb der neuen Vorrichtung ist dadurch sicher gewährleistet. Es besteht nicht mehr die Gefahr, daß die Trägerplatte verkantet oder verkippt.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Transportvorrichtung einen auf zwei zueinander parallel verlaufenden Führungsstangen längsverschieblich geführten Schlitten aufweist, an dem ein die Führungsgabel tragender Halter lösbar befestigt ist, der über ein flexibles Element mit dem Anschlußstutzen verbunden ist, wobei das flexible Element gleichzeitig zur Festlegung der Trägerplatte quer zu der Transportrichtung vorgesehen ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Trägerplatte über ein flexibles Element, das keine Querkräfte überträgt, mit einem Halter verbunden ist, und so nicht seitlich aus der Metall-blockanordnung herausgelangen kann. Die Trägerplatte wird über den Halter und das flexible Element sozusagen über dem Luftkissen gehalten. Da der Halter lösbar auf dem Schlitten angeordnet ist, kann die Trägerplatte zusammen mit dem Halter

auf einfache Weise in die Metallblockanordnung hineingebracht bzw. wieder aus ihr herausgenommen werden. Dadurch ist die Inbetriebnahme der neuen Vorrichtung sehr einfach und auch von technisch ungeschultem Personal zu bewerkstelligen.

Bei diesem Ausführungsbeispiel ist es ferner bevorzugt, wenn die Druckerzeugungseinrichtung ein Motorgebläse mit Druckausgang und Saugeingang sowie ein belüftetes Umschaltventil aufweist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß zum Umschalten von Ansaugen auf Abheben und umgekehrt lediglich das Umschaltventil angesteuert werden muß. Auf diese Weise ist die neue Vorrichtung konstruktiv sehr einfach ausgelegt. Außerdem erfolgt das Umschalten zwischen Luftkissen und Ansaugen nahezu verzögerungslos, was ebenfalls zu einer Verkürzung der Umtemperierzeit beiträgt.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn bei einer Vorrichtung, bei der zumindest zwei auf eine jeweils festlegbare Temperatur einstellbare Bereiche vorgesehen sind, für jeden Bereich, dessen Temperatur in der Nähe des Taupunktes oder tiefer liegt, eine Trocknungseinrichtung vorgesehen ist, die ein Gas mit geringem Feuchtigkeitsgehalt in den jeweiligen Bereich einleitet.

Auf diese konstruktiv sehr einfache Weise wird die Bildung von Kondenswasser in diesen Temperaturbereichen verhindert. Außerdem kann so die Eisbildung vermieden werden. Das Trocknen mit Gas vermeidet folglich sämtliche oben geschilderten Nachteile im Zusammenhang mit der Entstehung von Kondenswasser oder Eis. Auch diese Maßnahme trägt damit zu einem reproduzierbaren und schnellen Umtemperieren bei und ermöglicht andererseits Temperaturbereiche, die deutlich unterhalb des Taupunktes der Umgebungstemperatur liegen.

Bevorzugt ist es bei diesem Ausführungsbeispiel, wenn das Gas getrocknetes Stickstoffgas ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß ein einfach zu trocknendes und preiswertes Gas verwendet wird, das außerdem in der Um-gebungsatmosphäre vorkommt und ungiftig ist. Es müssen daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen an der neuen Vorrichtung getroffen werden, was ebenfalls zu einem konstruktiv einfachen Aufbau beiträgt.

Ferner ist es bevorzugt, wenn die Metallblockanordnung eine Wärmeschiene mit einer ebenen Oberfläche aufweist, die mit der ebenfalls ebenen Bodenfläche der Trägerplatte in thermischen Kontakt bringbar ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der Wärmeübergang zwischen den beiden ebenen Oberflächen sehr schnell ist, was zu kürzeren Umtemperierzeiten beiträgt.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Metallblockanordnung einen in seinem Inneren hohlen Deckel aufweist, der die Oberfläche abdeckt und lediglich einen in Längsrichtung der Metallblockanordnung verlaufenden Schlitz freiläßt, der seitlich quer zu der Längsrichtung offen ist und in den die Führungsgabel von außen hineinragt, und wenn die Trocknungseinrichtung in dem Deckel angeordnet ist.

Durch diese Maßnahme wird in vorteilhafter Weise verhindert, daß das trockene Gas sehr schnell aus dem jeweiligen Temperaturbereich austritt und durch Umgebungsluft mit hohem Feuchtigkeitsgehalt ersetzt wird. Anders ausgedrückt, wird durch den Deckel und das eingeblasene getrocknete Gas für eine abgeschlossene Innenatmosphäre gesorgt, deren Feuchtigkeitsgehalt so niedrig ist, daβ sich auch auf Metallflächen mit Temperaturen unterhalb des Taupunktes keine Feuchtigkeit niederschlägt oder gar Eis bildet. Dadurch ist es möglich, den Temperaturbereich zu noch tieferen Werten auszudehnen, so daß auch derart tiefe Temperaturen erreicht werden, wie sie zum Einfrieren bspw. biochemischer Lösungen erforderlich sind. Dies macht die neue Vorrichtung auch für Versuchsabläufe einsetzbar, bei denen nach einer Reihe von zykischen Temperaturprofildurchläufen die so behandelten Lösungen bzw. Substanzen bei Temperaturen unter 0°C eingefroren werden müssen, wie beispielsweise bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Wärmeschiene durchgehend aus Metall, vorzugsweise Aluminium, gefertigt und an ihren Enden temperiert ist.

Diese an sich bekannte Maßnahme führt dazu, daß sich ein linearer Temperaturgradient einstellt, so daß die zur Verfügung stehende Zahl der Temperaturbereiche lediglich durch die Verfahrgenauigkeit der Transportplatte bestimmt wird. Die Transportplatte nimmt jeweils den Temperaturwert ein, der an dem Ort der Metallschiene herrscht, über den die Mittellinie der Trägerplatte angeordnet ist.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn etwa mittig zwischen den Enden der Wärmeschiene eine abschaltbare Zusatztemperierung vorgesehen ist.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß zum Aufbauen des Temperaturgradienten über die Zusatztemperierung Wärme zugeführt bzw. abgeführt werden kann, so daß die Inbetriebnahme der neuen Vorrichtung sehr schnell vor sich geht. Wenn sich der Temperaturgradient in etwa eingestellt hat, wird die Zusatztemperierung abgeschaltet, so daß der Gradient lediglich durch die an den Enden der Metallschiene vorgesehene Temperiervorrichtungen bestimmt wird. Dadurch ist die Regelung des Gradienten sehr einfach.

Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Wärmeschiene in Längsrichtung aufeinanderfolgend abwechselnd temperierbarer Metallblöcke und Isolierblöcke aufweist.

Durch diese ebenfalls bekannte Maßnahme ist es möglich, größere Bereiche vorzusehen, die auf eine konstante und genau einregelbare Temperatur eingestellt sind, so daß die Temperatureinstellung der Substanzen nicht von der Positioniergenauigkeit der Trägerplatte in der Wärmeschiene begrenzt ist. Die Temperatur, die sich in den Substanzen einstellt, ist lediglich durch die Temperatur des jeweiligen Metallblockes bestimmt. Diese Temperatur jedoch kann über die externen Temperiereinrichtungen sehr genau eingestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in vorteilhafter Weise mit der neuen Vorrichtung durchgeführt werden.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der beigefügten Zeichnung.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmalen nicht nur in den jeweils angegebenen Kombinationen, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird in der folgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Darstellung eines ersten Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Vorrichtung, in einer teilweise gebrochenen und perspektivischen Darstellung;
- Fig. 2 eine Schnittdarstellung der Vorrichtung aus Fig. 1 entlang der Linie II-II aus Fig. 1, mit angesaugter Trägerplatte;
- Fig. 3 eine Ansicht der Trägerplatte aus Fig. 2 von oben, entlang der Linie III aus Fig. 2, teilweise gebrochen;
- Fig. 4 eine Unteransicht der Trägerplatte aus Fig. 3, in einer Ansicht entlang des Pfeiles IV aus Fig. 2;
- Fig. 5 eine Schnittdarstellung der Trägerplatte aus Fig. 3, entlang der Linie V-V aus Fig. 3;

- Fig. 6 eine schematische Darstellung der Druckerzeugungseinrichtung aus Fig. 1, einmal in der Saugeinstellung und einmal in der Druckeinstellung;
- Fig. 7 eine Ansicht wie Fig. 2, jedoch mit abgehobener Trägerplatte, bei der eine die Metallanordnung umgebende Isolation schematisch dargestellt ist; und
- Fig. 8 ein zweites Ausführungsbeispiel der neuen Vorrichtung, in einer Darstellung wie Fig. 1.

In Fig. 1 ist mit 10 eine Vorrichtung zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen bezeichnet.

Die Vorrichtung 10 weist eine Metallblockanordnung 12 auf, die eine langgestreckte Wärmeschiene 13 umfaßt, die vorzugsweise einstückig aus einem Aluminiumblock gefertigt ist. Die Wärmeschiene 13 weist an ihrem linken Ende 14 eine Bohrung 15, an ihrem rechten Ende 16 eine Bohrung 17 und in ihrer Längsrichtung 18 etwa mittig zwischen den Bohrungen 15 und 17 eine weitere Bohrung 19 auf. Die Bohrungen 15, 17 und 19 dienen zum Anschluß der Wärmeschiene 13 beispielsweise an Flüssigkeitsthermostate oder zur Aufnahme von Heizpatronen. Auf diese Weise wird in der Wärmeschiene 13 ein beliebig einstellbarer Temperaturgradient erzeugt, der in Längsrichtung 18 verläuft.

Zur Kontrolle des Temperaturgradienten sind drei Temperaturfühler 21, 22 und 23 vorgesehen, die den Bohrungen 15, 17 und 19 zugeordnet sind. Die Anordnung kann beispielsweise so getroffen sein, daß der Abstand zwischen dem Temperaturfühler 21 und dem Temperaturfühler 22 in Längsrichtung 18 gemessen gerade 100 cm entspricht, während die Temperaturdifferenz zwischen den Temperaturfühlern 21 und 22 beispielsweise 100°C beträgt. In diesem Falle zeigt der Temperaturfühler 23 gerade 50°C an. In der Bohrung 19 steckt bei diesem Ausführungsbeispiel eine Heizpatrone, die auf 48°C eingestellt ist. Soll die Wärmeschiene 13 in Betrieb genommen werden, wird durch die Bohrung 15 -10°C kaltes Kühlmittel geleitet, während die Bohrungen 17 und 19 mit Heizpatronen bestückt sind, die auf 110°C bzw. 48°C eingeregelt werden.

Die in der Bohrung 19 steckende Heizpatrone dient lediglich dazu, den Aufheizvorgang der Wärmeschiene 13 zu beschleunigen. Wenn sich der Temperaturgradient längs der Richtung 18 eingestellt hat, beträgt die Temperatur, die der Temperaturfühler 23 anzeigt, wie gesagt, 50°C, so daβ die in der Bohrung 19 befindliche Heizpatrone nicht mehr anspringt.

Die Wärmeschiene 13 weist eine ebene Oberfläche 25 auf, die von einem Deckel 26 abgedeckt ist. Der Deckel 26 ist an seiner Vorderseite 27 U-förmig offen und begrenzt mit der Wärmeschiene 13 einen in der Längsrichtung 18 verlaufenden länglichen Schlitz 28, der seitlich offen ist. Der längliche Schlitz 28 ist in der Längsrichtung 18 von einem linken Schenkel 29 sowie einem rechten Schenkel 30 des Deckels 26 begrenzt. Der Deckel 26 liegt mit seinen Schenkeln 29 und 30 unmittelbar auf der Oberfläche 25 der Wärmeschiene 13 auf.

In dem länglichen Schlitz 28 ist längsverschieblich eine Trägerplatte 31 geführt, die in Fig. 1 in einem Temperaturbereich 32 angeordnet ist, der in dem gezeigten Ausführungsbeispiel kurz unterhalb von 50°C liegt. Die Temperatur, die die Trägerplatte 31 durch Kontakt mit der Oberfläche 25 einnimmt, entspricht der mittleren Temperatur, die in dem Temperaturbereich 32 herrscht. Die Breite des Temperaturbereiches 32, gemessen in Längsrichtung 18, entspricht exakt der Breite der Trägerplatte 31, bzw. wird erst durch diese definiert.

Ist beispielsweise die untere Temperatur in dem Temperaturbereich 32, die auf der Seite des linken Endes 14 liegt, 45°C und die obere Temperatur, die auf der Seite des rechten Endes 16 liegt, gleich 47°C, so ist die mittlere Temperatur in dem Temperaturbereich 32 und damit die Temperatur, die die Trägerplatte 31 annimmt, gleich 46°C.

Um die Trägerplatte 31 beispielsweise in einen bei 32' angedeuteten weiteren Temperaturbereich zu verfahren, ist eine Transportvorrichtung 33 vorgesehen. Die Transportvorrichtung 33 weist einen Schlitten 34 auf, der über Kugelbuchsen 35 längsverschieblich auf zwei zueinander parallel und mit Abstand verlaufenden Führungsstangen 36 geführt ist. Die Führungsstangen 36 verlaufen parallel zu der Längsrichtung 18 der Wärmeschiene 13.

An dem Schlitten 34 ist ein Zahnriemen 37 befestigt, der über nicht dargestellte Umlenkrollen zu einem Zahnrad geführt wird, das von einem steuerbaren Motor angetrieben wird. In bekannter Weise kann der Schlitten 34 über den Zahnriemen 37 in Längs-richtung 18 hin- und herbewegt werden. Der Schlitten 34 ist

auf zwei Führungsstangen 36 geführt, so daß der Schlitten 34 beim Verfahren nicht verkanten oder verklemmen kann.

Oben auf den Schlitten 34 ist mit Hilfe einer Rändelmutter 38 ein Halter 39 angeschraubt, der über eine bei 40 angedeutete Anordnung auf die Trägerplatte 31 eine Schubkraft in Längsrichtung 18 ausübt. Die Anordnung 40 weist dazu zwei zueinander parallel und mit Abstand verlaufende Führungsstäbe 42 auf, die eine Führungsgabel 43 darstellen, in der die Trägerplatte 31 geführt ist. Die Anordnung ist derart getroffen, daß die Trägerplatte 31 in Längsrichtung 18 gesehen durch die Führungsstäbe 42 lose festgelegt und in Richtung eines bei 44 angedeuteten Transportweges verschiebbar ist.

An der Trägerplatte 31 ist zur Kontrolle ein bei 45 angedeuteter Temperaturfühler vorgesehen, der über ein Kabel 46 mit einem Stecker 47 verbunden ist, der an dem Halter 39 sitzt. An den Stecker 47 ist in bekannter Weise ein Temperaturmeβgerät anzuschließen, das die Ist-Temperatur in der Trägerplatte 31 angibt.

In der Nähe des Steckers 47 ist an dem Halter 39 eine nach unten weisende Olive 48 vorgesehen, die mit einer bei 49 angedeuteten und noch näher zu beschreibenden Druckerzeugungseinrichtung 49 verbunden ist. Die Druckerzeugungseinrichtung 49 dient dazu, die Trägerplatte 31 mit Überdruck oder Unterdruck zu versorgen. Zu diesem Zweck ist die Druckerzeugungseinrichtung 49 über in Fig. 1 nicht gezeigte Kanäle, die in dem Halter 39 vorgesehen sind, mit einer ebenfalls an dem Halter 39 befestigten Kanüle 50 verbunden, die in Richtung des Schlitzes 28 weist. Die Kanüle 50 ist über einen flexiblen Schlauch 51 mit einer weiteren Kanüle 52 verbunden, die an der Trägerplatte 31

angeordnet ist und als Anschlußstutzen 53 für die Druck- bzw. Saugluft dient.

Wie in Fig. 1 zu erkennen ist, ragen die Führungsstäbe 42 in den länglichen Schlitz 28 hinein. Außerdem verlaufen die Führungsstäbe 42 parallel zu der Oberfläche 25 der Wärmeschiene 13, so daß beim Verfahren des Schlittens 34 in Längsrichtung 18 die Führungsstäbe 42 in dem Schlitz 28 hin- und herbewegt werden, ohne zu verklemmen.

In Fig. 2 ist die Metallblockanordnung 12 im Querschnitt dargestellt, so da β die in ihrem Inneren 54 angeordnete Trägerplatte 31 zu erkennen ist.

Wie zu erkennen, liegt die aus Silber gefertigte Trägerplatte 31 mit ihrer ebenen Bodenfläche 55 unmittelbar auf der ebenfalls ebenen Oberfläche 25 der Wärmeschiene 13 auf. In der Bodenfläche 55 sind nach unten weisende Öffnungen 56 vorgesehen, die über Kanäle 57 und 58 mit der Kanüle 52 verbunden sind. In dem Betriebszustand der Fig. 2 ist die Druckerzeugungseinrichtung 49 auf Saugbetrieb geschaltet, wobei die Saugrichtung durch einen Pfeil 60 angedeutet ist.

Die Trägerplatte 31 wird so mit ihrer Bodenfläche 55 an die Oberseite 25 angesaugt, wodurch ein sehr guter thermischer Kontakt zwischen der Wärmeschiene 13 und der Trägerplatte 31 erzeugt wird.

Die Trägerplatte 31 trägt an ihrer von der Bodenfläche 25 abgelegenen Oberseite 61 eine flexible Kunststoffplatte 62, die von einem Deckel 63 abgedeckt ist und mittels Schrauben 64

an der Trägerplatte 31 angeschraubt ist. Die noch näher zu beschriebende Kunststoffplatte 62 weist Vertiefungen für die zu temperierenden Substanzen auf.

In dem in Fig. 2 hinter der Trägerplatte 31 zu erkennenden linken Schenkel 29 des Deckels 26 ist eine Trocknungseinrichtung 66 vorgesehen, die über einen bei 67 angedeuteten Rohrstutzen von außen mit getrocknetem Stickstoffgas versorgt wird. Das Gas gelangt durch den Rohrstutzen 67 in eine quer zu der Längsrichtung 18 verlaufende Bohrung 68, von der wiederum Abzweigbohrungen 69 abgehen, die in das Innere 54 der Metall-blockanordnung 12 hineinführen.

Auf diese Weise wird in dem linken Bereich der Metallblockanordnung 12, in dem Temperaturen unterhalb des Taupunktes, d.h. unterhalb von ca. 15°C, herrschen, eine Atmosphäre aus getrocknetem Stickstoffgas erzeugt. Dadurch wird vermieden, daβ sich auf der Oberfläche 25 der Wärmeschiene 13 Kondenswasser oder gar Eis bildet.

Da der Deckel 26 die Oberfläche 25 vollständig abdeckt und lediglich der seitlich offene Schlitz 28 mit der Umgebungs-atmosphäre in Verbindung steht, ist der Luftaustausch zwischen der Außenatmosphäre und dem Inneren 54 der Metallblockanordnung 12 gering. Da außerdem durch das eingeblasene Stickstoffgas in dem Inneren 54 ein leichter Überdruck erzeugt wird, kann keine feuchte Luft in das Innere 54 hineingelangen. Die Kondenswasser- und Eisbildung wird dadurch vollständig verhindert.

In Fig. 3 ist die Trägerplatte 31 in einer Ansicht von oben dargestellt, so da β die flexible Kunststoffplatte 62 bzw. der

sie abdeckende Deckel 63 zu erkennen ist. In der Kunststoffplatte 62 sind zwei Reihen zu je zehn Mulden 71 vorgesehen, in denen die zu temperierenden Substanzen oder Lösungen aufgenommen sind.

Die beiden Führungsstäbe 42 sind an ihren freien Enden durch eine Querstange 72 miteinander verbunden. Durch die Querstange 72 werden die Führungsstäbe 42 parallel zueinander gehalten, so daß die Trägerplatte 31 nicht zwischen ihnen einklemmen kann.

In Fig. 3 ist weiter zu erkennen, daß die Kanülen 50 und 52 durch den flexiblen Schlauch 51 derart fixiert werden, daß zwischen ihren vorderen Enden 73 bzw. 74 ein kleiner Abstand verbleibt. Auf diese Weise ist die Trägerplatte 31 einerseits in der bei 75 angedeuteten Richtung quer zu der Längsrichtung 18 festgelegt, kann aber andererseits in einem gewissen Maße gegenüber der Kanüle 50 verschwenkt werden. Der flexible Schlauch 51 ist so gewählt, daß beim Abheben der Trägerplatte 31 von der Oberfläche 25 nur geringe oder keine Rückstellkräfte auf die Trägerplatte 31 ausgeübt werden.

Beim Verfahren des Schlittens 34 in Längsrichtung 18 bewegen sich die Führungsstäbe 42 in die selbe Richtung und nehmen die zwischen ihnen angeordneten Trägerplatte 31 mit. Dabei gelangt in dem Beispiel der Fig. 3 der untere Führungsstab 42/1 mit der Trägerplatte 31 in Anlage und übt auf diese eine bei 76 angedeutete Schubkraft aus. Die Schubkraft 76 weist zumindest größtenteils in Längsrichtung 18, eine Kraftkomponente, die die Trägerplatte 31 auf die Oberseite 25 der Wärmeschiene 13 drückt, wird nicht ausgeübt.

WO 92/04979 PCT/DE91/00704

24

In Fig. 4 ist die Trägerplatte 31 in einer Ansicht von unten dargestellt, in der zu erkennen ist, daß die Öffnungen 56 paarweise angeordnet sind. Je ein Paar ist untereinander durch einen querverlaufenden Kanal 57 verbunden, während die Kanäle 57 gemeinsam über einen längsverlaufenden Kanal 58 mit der Kanüle 52 in Verbindung stehen. Über die Kanüle 52 eingeleitete Luft verteilt sich auf diese Weise gleichmäßig auf die sechs Öffnungen 56 und strömt über diese aus der Bodenfläche 55 der Trägerplatte 31 aus.

In Fig. 5 ist die Trägerplatte 31 im Querschnitt gezeigt, so daß die in den Mulden 71 der Kunststoffplatte 62 aufgenommenen Substanzen 77 zu erkennen sind. Die Mulden 71 sitzen in paßgenauen Ausnehmungen 78, die als Aufnahmeeinrichtung 79 dienen. Da sich die Mulden 71 sehr dicht in die Ausnehmungen 78 einschmiegen, ist ein guter Wärmeübergang von dem aus Silber bestehenden Träger 31 durch die dünne Wandung der Mulden 71 hindurch in die Substanzen 77 hinein gewährleistet. Die Substanzen 77 nehmen daher sehr schnell die Temperatur der Trägerplatte 31 an. Die Trägerplatte 31 selbst wird über ihre Bodenfläche 55 von der Oberfläche 25 der Wärmeschiene 13 temperiert.

Anhand von Fig. 6 soll jetzt die Druckerzeugungseinrichtung 49 näher beschrieben werden. Die Druckerzeugungseinrichtung 49 umfaßt ein Motorgebläse 80, dessen Saugeingang über einen Schlauch 81 mit einem Umschaltventil 82 verbunden ist. Das Mctorgebläse 80 ist mit seinem Druckausgang über einen weiteren Schlauch 83 ebenfalls mit dem Umschaltventil 82 verbunden. Das Umschaltventil 82 weist einen Belüftungseingang bzw. Entlüftungsausgang 84 auf und ist mit ihrem vierten Anschluß über einen Anschlußschlauch 85 in nicht gezeigter Weise mit der Olive 48 des Halters 39 verbunden.

In dem Umschaltventil 82 ist ein drehbarer Rohrwinkel 87 vorgesehen, über den der Anschlußschlauch 85 wahlweise mit dem Schlauch 81 und damit dem Saugeingang des Motorgebläses 80 bzw. dem Schlauch 83 und damit dem Druckausgang des Motorgebläses 80 verbunden werden kann.

In dem in Fig. 6a gezeigten Saugbetrieb saugt das Motorgebläse 80 durch den Anschlußschlauch 85 Luft ein, die durch den Schlauch 81 und dann durch den Schlauch 83 geführt wird, und das Umschaltventil 82 durch den Entlüftungsausgang 84 verläßt.

In Fig. 6b ist der Druckbetrieb dargestellt, in dem das Motorgebläse 80 Luft durch den Belüftungseingang 84 ansaugt und über den Schlauch 83 in den Anschluβschlauch 85 leitet.

Auf diese Weise kann das Motorgebläse 80 dauernd in Betrieb sein, zum Umschalten von Druckbetrieb auf Saugbetrieb ist es lediglich erforderlich, das Umschaltventil 82 derart anzusteuern, daβ der Rohrwinkel 87 in die jeweils andere Stellung kippt.

Während in Fig. 2 die Trägerplatte 31 an die Oberfläche 25 angesaugt wird, ist in Fig. 7 der Betriebszustand dargestellt, bei dem die Druckerzeugungseinrichtung 49 sich im Druckbetrieb befindet, der in Fig. 6b angedeutet ist. Durch die bei 88 angedeutete Druckrichtung wird Luft über die Olive 48 und die Kanülen 50 und 52 in den Kanal 58 und von diesem über die Kanäle 57 durch die Öffnungen 56 geleitet. Die aus den Öffnungen 56 ausströmende Luft hebt die Trägerplatte 31 von der Oberfläche 25 ab und erzeugt zwischen der Bodenfläche 55 und der Oberfläche 25 ein bei 89 angedeutetes Luftpolster, auf dem die Trägerplatte 31

schwebt. Die so abgehobene Trägerplatte 31 kann jetzt in Längsrichtung 18 verfahren werden, ohne daß Reibungskräfte zu überwinden sind oder die Gefahr besteht, daß die Trägerplatte 31 sich in dem Inneren 54 verkantet. In dem in Fig. 7 dargestellten Schwebezustand der Trägerplatte 31 hat diese keinerlei Berührung mit der Metallblockanordnung 12.

Die Trägerplatte 31 weist eine zwischen ihrer Oberseite 61 und ihrer Bodenfläche 55 gemessene Stärke auf, die in Fig. 7 bei 90 angedeutet ist. Die Stärke 90 der Trägerplatte 31 ist gering gegenüber den Querabmaßen der Trägerplatte 31. Daher steht eine große Bodenfläche 55 zur Verfügung, über die die Trägerplatte 31 entweder auf dem Luftpolster 89 schwebt oder aber mit der Oberfläche 25 in thermischem Kontakt steht.

In Fig. 7 ist ebenfalls zu erkennen, daß die Wärmeschiene 13 von einem Isoliergehäuse 91 und der Deckel 26 von einem Isolierdeckel 92 umgeben sind. Das Isoliergehäuse 91 weist eine dünne Blechwand 93 auf, während der Isolierdeckel 92 ebenfalls eine dünne Blechwand 94 umfaßt. Die Blechwände 93 und 94 begrenzen das Isoliergehäuse 91 bzw. den Isolierdeckel 92 nach außen und nehmen in ihrem Inneren einen geeigneten Isolierstoff auf, der beispielsweise Steinwolle und Styropor sein kann. Isoliergehäuse 91 und Isolierdeckel 92 sind in den Fig. 1 und 2 aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt. Für einen einwandfreien Betrieb der Vorrichtung 10 ist es jedoch erforderlich, diese thermisch nach außen zu isolieren, um einen möglichst linearen Temperaturgradienten etablieren zu können.

Wie in Fig. 7 ferner zu erkennen, läßt der Isolierdeckel 92 einen Schlitz 96 frei, der dem Schlitz 28 entspricht. Zur Inbetriebnahme der Vorrichtung 10 wird die Rändelmutter. 38 gelöst und der Halter 39 mit der Führungsgabel 43 und der Trägerplatte 31 aus dem Schlitz 28 herausgezogen. Während, wie oben beschrieben, der Temperaturgradient in der Wärmeschiene 13 etabliert wird, kann die Kunststoffplatte 62 mit den Substanzen 77 beladen und mit dem Deckel 63 abgedeckt werden. Danach wird die Kunststoffplatte 62 mit Hilfe der Schrauben 64 auf der Trägerplatte 31 so festgeschraubt, daß ein enger thermischer Kontakt zwischen den Ausnehmungen 78 und den Mulden 71 entsteht. Wenn sich der Temperaturgradient in der Wärmeschiene 13 eingestellt hat, wird die Trägerplatte 31 seitlich in den Schlitz 28 eingeschoben und der Halter 39 mit Hilfe der Rändelschraube 38 wieder auf dem Schlitten 34 befestigt. Jetzt wird die Druckerzeugungseinrichtung 49 mit der Olive 48 verbunden und der Schlitten 34 wird in die Ausgangsposition für die Trägerplatte 31 gefahren.

Danach wird das Motorgebläse 80 eingeschaltet und das Umschaltventil 82 auf Saugbetrieb eingerichtet. Dadurch wird die Trägerplatte 31 an die Oberfläche 25 angesaugt und gelangt so in thermischen Kontakt mit der Wärmeschiene 13. Die Trägerplatte 31 nimmt in wenigen Sekunden die Temperatur des gewählten Temperaturbereiches 32 an. Das gleiche gilt für die Substanzen 77.

Die Trägerplatte 31 verbleibt für eine festgelegte Zeitdauer in dem Temperaturbereich 32. Dann wird das Umschaltventil 82 umgeschaltet, so daß die Trägerplatte 31 durch das entstehende Luftpolster 89 von der Oberfläche 25 abgehoben wird. Die nun schwebende Trägerplatte 31 wird beispielsweise in Längsrichtung 18 zu dem Temperaturbereich 32' verfahren. Dabei schiebt die

Führungsgabel 43 über ihren Führungsstab 42/2 die Trägerplatte 31, ohne eine Kraft gegen das Luftpolster auszuüben. Ist der Temperaturbereich 32' erreicht, schaltet das Umschaltventil 82 wieder auf Saugbetrieb um und die Trägerplatte 31 wird an die Oberfläche 25 angesaugt.

Der Transport der Trägerplatte 31 geschieht folglich ohne jeglichen Kontakt zu der Metallblockanordnung 12, so daß auf Schmiermittel jeder Art verzichtet werden kann. Das Verfahren der Trägerplatte 31 geschieht ebenfalls im Sekundenbereich.

Da in der Trägerplatte 31 ein Temperaturfühler 45 vorgesehen ist, kann die aktuelle Temperatur, die in der Trägerplatte 31 herrscht, ständig kontrolliert werden. Ein sehr exakt eingestellter Temperaturgradient in der Wärmeschiene 13 ist daher nicht erforderlich. Sollte festgestellt werden, daβ der gewählte Temperaturbereich 32' nicht die gewünschte Temperatur aufweist, so kann die Trägerplatte 31 in kürzester Zeit zu kälteren bzw. wärmeren Temperaturen verfahren werden, bis die richtige Temperatur erreicht ist.

In Fig. 8 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt, in dem die Wärmeschiene 13 aus einer Aufeinanderfolge von drei Metallblöcken 98, 99 und 100 besteht, zwischen denen jeweils ein Isolierblock 101 bzw. 102 angeordnet ist. Jedem Metallblock 98, 99, 100 ist ein eigener Deckelabschnitt 103, 104 und 105 zugeordnet. In diesem Ausführungsbeispiel werden die Metallblöcke 98, 99, 100 jeweils auf eine einheitliche Temperatur eingestellt, und stellen so Temperaturbereiche 106, 107, 108 dar.

Die Trägerplatte 31, die Transportvorrichtung 33, die Druckerzeugungseinrichtung 49 und die Trocknungseinrichtung 66 entsprechen bei diesem Ausführungsbeispiel dem bereits beschriebenen Aufbau dieser Elemente bei dem ersten Ausführungsbeispiel und werden nicht noch einmal erläutert.

Mit der Vorrichtung 10 aus Fig. 8 ist es möglich, die Trägerplatte 31 abwechselnd auf drei unterschiedliche Temperaturen
einzustellen, während die Vorrichtung aus Fig. 1 eine beliebige
Temperaturauflösung zwischen der höchsten und der niedrigsten
Temperatur des zur Verfügung stehenden Gradienten ermöglicht.

Patentansprüche

- Vorrichtung (10) zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen (77), mit
 - einer Metallblockanordnung (12), die zumindest einen auf eine festlegbare mittlere Temperatur einstellbaren Bereich (32; 106, 107, 108) sowie mindestens einen weiteren Bereich (36'; 107, 108, 106) aufweist,
 - einer metallischen Trägerplatte (31), die eine Aufnahmeeinrichtung (79) zur Aufnahme der Substanzen (77) und/oder zur Aufnahme von Gefäßen für die Substanzen (77) aufweist, und die über zumindest eine ihrer Außenflächen (55) mit der Metallblockanordnung (12) in thermischen Kontakt bringbar ist,
 - einer Druckerzeugungseinrichtung (49), um zwischen der zumindest einen Außenfläche (55) und der Metallblockanordnung (12) einen vom Umgebungsdruck abweichenden Druck zu erzeugen, und
 - einer Transportvorrichtung (33), die die Trägerplatte (31) längs eines Transportweges (44) wahlweise in einen der Bereiche (33, 33'; 106, 107, 108) der Metallblockanordnung (12) transportiert,

dadurch gekennzeichnet, daß

- die Druckerzeugungseinrichtung (49) dazu eingerichtet ist, wahlweise einen Überdruck (88) oder einen Unterdruck (60) zu erzeugen, und
- daß die Transporteinrichtung (33) eine Anordnung (40) aufweist, die mit der Trägerplatte
 (31) derart in Anlage bringbar ist, daß auf
 die Trägerplatte (31) eine größtenteils in
 Richtung des Transportweges (44) wirkende
 Schubkraft (76) ausübbar ist.
- Vorrichtung (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daβ die Trägerplatte (31) lediglich über ihre Bodenfläche (45), die die zumindest eine Auβenfläche (55) ist, mit der Metallblockanordnung (12) in thermischen sowie sonstigen Kontakt bringbar ist.
- 3. Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerplatte (31) eine zwischen ihrer Oberseite (61) und der Bodenfläche (55) gemessene Stärke (90) aufweist, die gering ist gegenüber ihren Querabmaβen.
- 4. Vorrichtung (10) nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daβ die Stärke (90) der Trägerplatte (31) geringer als 10 mm ist.

- 5. Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daβ die Trägerplatte (31) aus Silber gefertigt ist.
- 6. Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmeeinrichtung (79) zur Aufnahme einer flexiblen, dünnen Kunststoffplatte (62) aufgelegt ist, in der nach unten vorstehende Mulden (71) zur Aufnahme der Substanzen (77) ausgebildet sind.
- 7. Vorrichtung (10) nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmeeinrichtung (79) an die Außenkonturen der Mulden (71) angepaßte Ausnehmungen (78) aufweist, und daß die Kunststoffplatte (62) mittels Schrauben (64) an der Trägerplatte (31) befestigbar ist.
- 8. Vorrichtung (10) nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in der Bodenfläche (55) der Trägerplatte (31) Öffnungen (56) vorgesehen sind, die über in der Trägerplatte (31) verlaufende Kanäle (57, 58) mit einem an der Trägerplatte (31) angeordneten Anschlußstutzen (53) verbunden sind, der seinerseits mit der Druckerzeugungseinrichtung (49) in Verbindung steht.
- 9. Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mit der Trägerplatte (31) in Anlage bringbare Anordnung (40) eine Führungsgabel (43) mit zwei zueinander parallel und im Abstand verlaufenden Führungsstäben (42) aufweist, zwischen denen die Trägerplatte (31) geführt ist.

- Vorrichtung (10) nach den Ansprüchen 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Transportvorrichtung (33) einen auf zwei zueinander parallel verlaufenden Führungsstangen (36) längsverschieblich geführten Schlitten (34) aufweist, an dem ein die Führungsgabel (43) tragender Halter (39) lösbar befestigt ist, der über ein flexibles Element (51) mit dem Anschlußstutzen (53) verbunden ist, wobei das flexible Element (51) gleichzeitig zur Festlegung der Trägerplatte (31) quer zu der Transportrichtung (44) vorgesehen ist.
- 11. Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Druckerzeugungsein-richtung (49) ein Motorgebläse (80) mit Druckausgang und Saugeingang sowie ein belüftetes Umschaltventil (82) aufweist.
- Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest zwei auf eine jeweils festlegbare Temperatur einstellbare Bereiche (32, 32'; 106, 107, 108) vorgesehen sind, und daß für jeden Bereich, dessen Temperatur in der Nähe des Taupunktes oder tiefer liegt, eine Trocknungseinrichtung (66) vorgesehen ist, die ein Gas mit geringem Feuchtigkeitsgehalt in den jeweiligen Bereich einleitet.
- 13. Vorrichtung (10) nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daβ das Gas getrocknetes Stickstoffgas ist.

- Vorrichtung (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallblockanordnung (12) eine Wärmeschiene (13) mit einer ebenen Oberfläche (25) aufweist, die mit der ebenfalls ebenen Bodenfläche (55) der Trägerplatte (31) in thermischen Kontakt bringbar ist.
- 15. Vorrichtung (10) nach den Ansprüchen 12 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallblockanordnung (12) einen in seinem Inneren (54) hohlen Deckel (26) aufweist, der die Oberfläche (25) abdeckt und lediglich einen in Längsrichtung (18) der Metallblockanordnung (12) verlaufenden Schlitz (28) freiläßt, der seitlich quer zu der Längsrichtung (18) offen ist und in den die Führungsgabel (43) von außen hineinragt, und daß die Trocknungseinrichtung (66) in dem Deckel (26) angeordnet ist.
- Vorrichtung (10) nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daβ die Wärmeschiene (13) durchgehend aus Metall, vorzugsweise Aluminium, gefertigt und an ihren Enden (14, 16) temperiert ist.
- 17. Vorrichtung (10) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daβ etwa mittig zwischen den Enden (14, 16) der Wärmeschiene (13) eine abschaltbare Zusatzheizung vorgesehen ist.
- Vorrichtung (10) nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daβ die Wärmeschiene (13) in Längsrichtung (18) aufeinanderfolgend abwechselnd temperierbare Metallblöcke (98, 99, 100) und Isolierblöcke (101, 102) aufweist.

- 19. Verfahren zum Temperieren von chemischen und/oder biochemischen und/oder mikrobiologischen Substanzen (77) mit den Schritten:
 - a) Einstellen zumindest eines Bereiches (33, 33'; 106, 107, 108) einer Metallblockanordnung (12) auf eine festgelegte Temperatur,
 - b) Aufnahme der Substanzen (77) oder von die Substanzen (77) enthaltenden Gefäßen in zumindest einer in einer metallischen Träger-platte (31) vorgesehenen Ausnehmung (78), wobei die Trägerplatte (31) über zumindest eine ihrer Auβenflächen (55) mit der Metall-blockanordnung (12) in thermischen Kontakt bringbar ist,
 - Transportieren der Trägerplatte (31) in den zumindest einen Bereich (33, 33', 106, 107, 108) und
 - d) Erzeugen eines Unterdruckes (16) zwischen der Auβenfläche (55) der Trägerplatte (31) und der Metallblockanordnung (12), um den thermischen Kontakt zu verbessern,

dadurch gekennzeichnet, daß

 zu Beginn des Transportschrittes zwischen der Auβenfläche (55) und der Metallblockanordnung (12) ein Überdruck aufgebaut wird, so daß die Trägerplatte (31) zumindest größtenteils, von der Metallblockanordnung (12) abgehoben wird,

- daβ während des Transportschrittes die Trägerplatte (31) lediglichin Richtung des Transportweges (44) geschoben wird, und
- daβ am Ende des Transportschrittes der Überdruck wieder abgebaut wird.
- 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daβ es auf einer Vorrichtung (10) nach den Ansprüchen 1 bis 18 durchgeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/00704

	International Application to 1 017 0 1	
. CLASSIFI	International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC	
Int.Cl		•
i. FIELDS 8	SEARCHED Minimum Documentation Searched 7	
lassification	System Classification Symbols	
Int.C		
	Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched a	
III. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Relevant to Claim No. 13
ategory •	Citation of Document, 11 with Indication, where appropriate, of the relevant passages	
А	WO, A, 9 005 947 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT E.V.) 31 May 1990 (cited in the application) see page 3 - page 5	1,14,16,19,20
A	WO, A, 9 005 023 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT E.V.) 17 May 1990 (cited in the application) see page 4 - page 6	1,14,16,18,19, 20
A	EP, A, O 130 905 (K.K. MYOTUKO) 9 January 1985 see page 6,line 22 - page 8,line 19;figures	1
A	EP, A, O 151 781 (EPPENDORF GERÄTEBAU NETHELER & HINZ GMBH) 21 August 1985 see page 10,line 3	1,9,10,19,20
Α .	DE, A, 3 441 179 (DYNATECH DEUTSCHLAND GMBH) 22 May 1986 see page 4 - page 8;figures 1-6	1-3,6,7,19,20
Α	US, A, 4 778 143 (Y. KOSHIBA) 18 October 1988 see abstract; figures	1,2,8,11,19,20
"A" doc cor "E" ear filin "L" doc wh cits "O" do	al categories of cited documents: 10 al categories of cited documents: 10 cument defining the general state of the art which is not asidered to be of particular relevance lifer document but published on or after the international and date of another cument which may throw doubts on priority claim(s) or ich is cited to establish the publication date of another ation or other special reason (as specified) cument referring to an oral disclosure, use, exhibition or near means cument published prior to the international filing date but er than the priority date claimed "T" later document published after or priority date and not in condicited to understand the priority date and not in condicited to understand the priority document of particular relevance involve an inventive step document of particular relevance involve an inventive and comment of particular relevance involve an inventive step document of particular releva	ole or theory underlying the nce; the claimed invention or cannot be considered to ince; the claimed invention e an inventive step when the e or more other such docu- g obvious to a person skilled
	TIFICATION : Date of Mailing of this International	Search Report
	he Actual Completion of the International Control Cont	
1	NOVELLOCI 133. (25 Signature of Authorized Officer	i
1	onal Searching Authority	
EU!	ROPEAN PATENT OFFICE	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. 9100704 SA 50752

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 20/11/91

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		
WO-A-9005947	31-05-90	DE-U- EP-A-	8814398 0444144		5-02-89 1-09-91
WO-A-9005023	17-05-90	DE-U- EP-A-	8813773 0442942		5-01-89 8-08-91
EP-A-0130905	09-01-85	JP-C- JP-A- JP-B- JP-A- US-A-	1420329 60009621 62024222 3027329 60076943 4627362	18 27 15 01	-01-88 8-01-85 7-05-87 1-04-91 1-05-85 1-12-86
EP-A-0151781	21-08-85	DE-A- JP-A- US-A-	3405293 60247166 4727032	06	-09-85 -12-85 -02-88
DE-A-3441179	22-05-86	None			
US-A-4778143	18-10-88	JP-A-	61004638	10	-01-86

1. K	LASSIFIK	ATION DES ANMI	ELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehrer	en Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)6						
Nac	ch der Inter	nationalen Patentkl	assifikation (IPC) oder nach der nationale	en Klassifikation und der IPC						
Int	t.KI.	5 B01L7/00		·						
П. 3	RECHERCI	HIERTE SACHGE	Recherchierter	Mindestprüfstoff 7						
	Klassifikationssytem Klassifikationssymbole									
KJ	25311121101	issyrem								
In	t.Kl.	5	B01L; B23Q							
-			Recherchierte nicht zum Mindestprüfstof	f gehörende Veröffentlichungen, soweit diese						
			unter die recherchie	rten Sachgebiete fallen ⁸						
	•									
l										
Ш	. EINSCHI	LAGIGE VEROFFI	ENTLICHUNGEN 9 T Veröffentlichung 11, soweit erforderlich	unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13					
	Art.º	Kennzeichnung de	r Veröffentlichung 11, soweit entituerich	BIRCH ANGEST CA.						
١.		NO A O	005 947 (MAX-PLANCK-G	ESELLSCHAFT E.V.)	1,14,16,					
A		31. Mai	1990		19,20					
		in der	Anmeldung erwähnt							
	İ	siehe S	Seite 3 - Seite 5							
1.	.	NO A O	005 023 (MAX-PLANCK-G	FSELLSCHAFT E.V.)	1,14,16,					
A		WU,A,9 17. Ma	1 1990		18,19,20					
	`	in der	Anmeldung erwähnt							
	1	siehe	Seite 4 - Seite 6	·						
1		- 	130 905 (K.K. MYOTUKO	1) 9 Januar 1985	1					
IA	l	EP,A,U	Seite 6, Zeile 22 - Se	ite 8, Zeile 19;						
		Abbild		•						
1				TOTTEDALI METUELED 8.	1,9,10,					
Α		EP,A,O	151 781 (EPPENDORF GE	KATEBAU NETHELEK &	19,20					
		HINZ G	MBH) 21. Åugust 1985 Seite 10, Zeile 3 – Ze	eile 31						
		Stelle	Serie 10, 20110 0 ==-							
				-/						
Γ	° Beson	lere Kategorien von	angegebenen Veröffentlichungen 10:		internationalen Alba					
1			len allgemeinen Stand der Technik s besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem meldedatum oder dem Prioritätsdatum v	eröffentlicht worden					
-	#EW #14	are Dokument, das	ledoch erst am oder nach dem interna-	ist und mit der Anmeigung ment konner	diegenden Prinzips					
	tio	nalen Anmeidedatu	m veromentlicht worden ist.	oder der ihr zugrundeliegenden Theorie "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut	nnor die beanspruch-					
zweiselhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Verti- fentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge- nannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem nannten besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 2. Veröffentlichung von besondere Bedeutung; die beanspri- "Y" Veröffentlichung von besondere Bedeutung; die beanspri-										
							1	ichungen dieser Kate-		
	Nice Acidimanne									
	"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeda- tum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent- tum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent-									
1	li-	cht worden ist		:	•					
· t	IV. BESC	HEINIGUNG								
ł	•		ternationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reci	പ്രത്യമാവാധ					
1	•		VEMBER 1991	0 9, 12, 91						
-			·	Unterschrift des bevollmächtigten begi	ensteten]					
1	Internation	nale Recherchenbeh	Orde	HODSON C.M.						

Art °	LAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
~··	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.		
	DE,A,3 441 179 (DYNATECH DEUTSCHLAND GMBH) 22. Mai 1986 siehe Seite 4 - Seite 8; Abbildungen 1-6	1-3,6,7, 19,20		
	US,A,4 778 143 (Y. KOSHIBA) 18. Oktober 1988	1,2,8,		
	siehe Zusammenfassung; Abbildungen	11,19,20		
		•		
	·			
	į			

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9100704 SA 50752

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patent dokumente angegeben.

Patent dokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

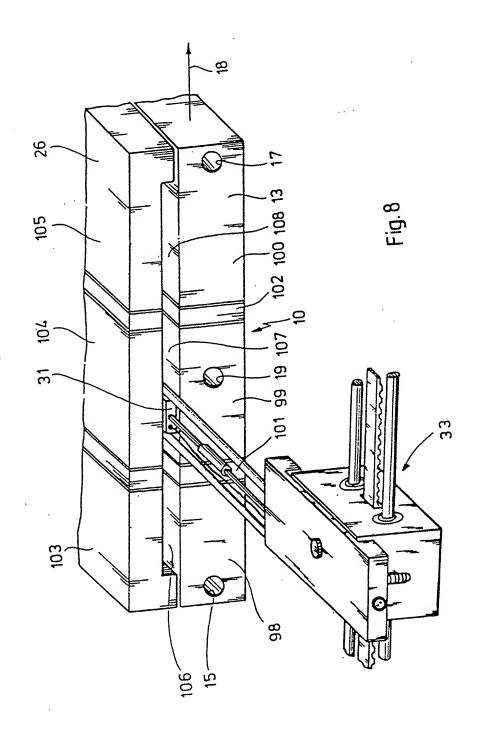
20/11/91

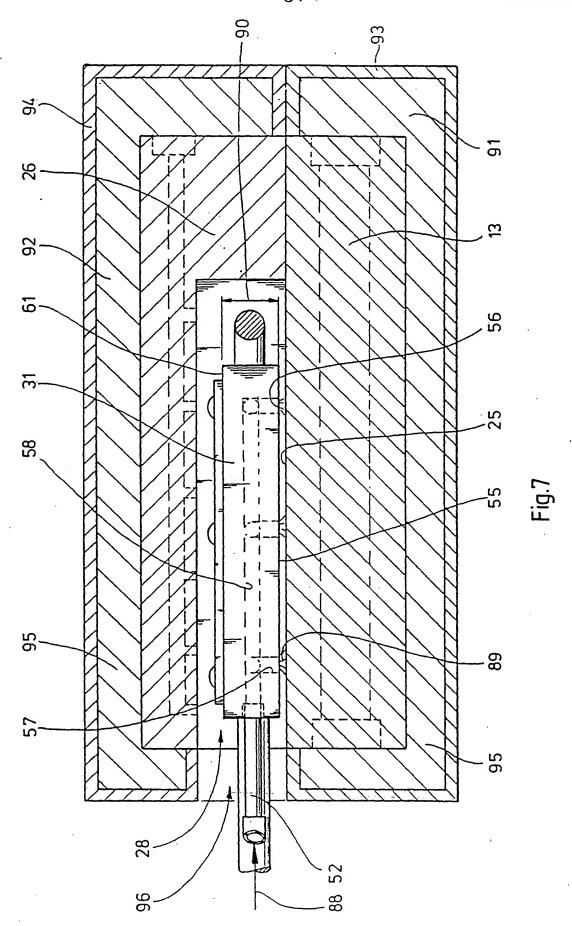
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung	
WO-A-9005947	31-05-90	DE-U- EP-A-	8814398 0444144		-02-89 -09-91	
WO-A-9005023	17-05-90	DE-U- EP-A-	8813773 0442942		-01-89 -08-91	
EP-A-0130905	09-01-85	JP-C- JP-A- JP-B- JP-B- JP-A- US-A-	1420329 60009621 62024222 3027329 60076943 4627362	18 27 15 01	-01-88 -01-85 -05-87 -04-91 -05-85 -12-86	
EP-A-0151781	21-08-85	DE-A- JP-A- US-A-	3405293 60247166 4727032	06	-09-85 -12-85 -02-88	
DE-A-3441179	22-05-86	Keine				
US-A-4778143	18-10-88	JP-A-	61004638	10	-01-86	

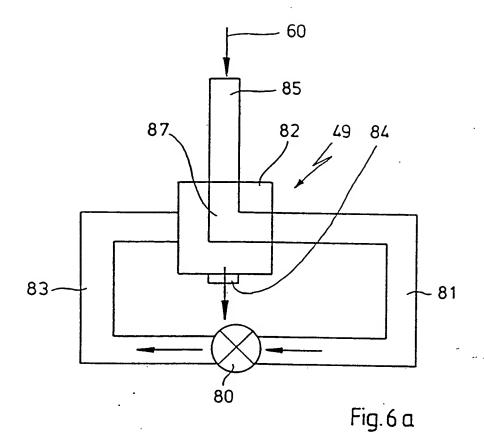
1.]

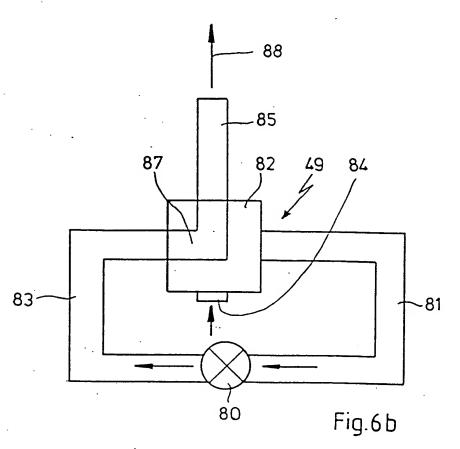
		•				€
						- _d
						, ,
•						
		, F				
·						
					.,	
						**:
•					,	
					Syc	
				٠.		
· •	-4					
·						
	*					
					7.	

• t.









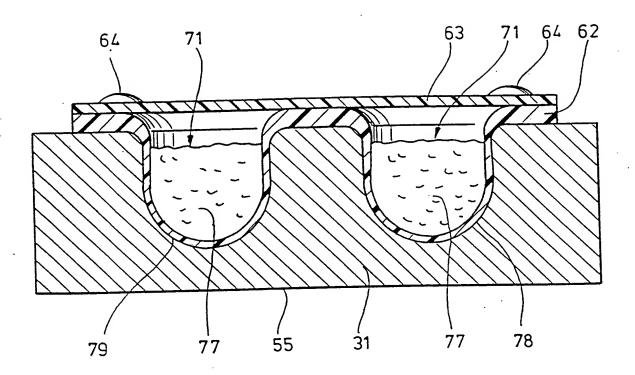


Fig. 5

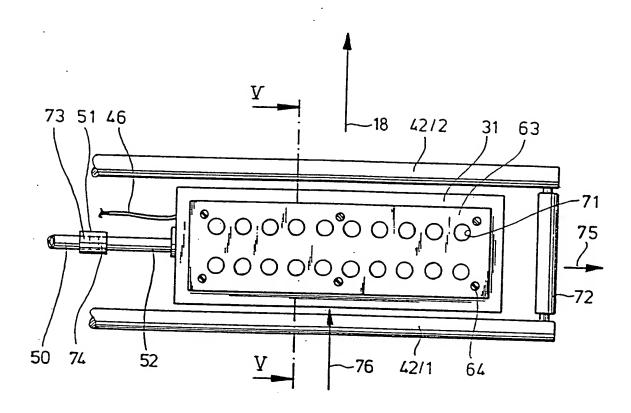


Fig. 3

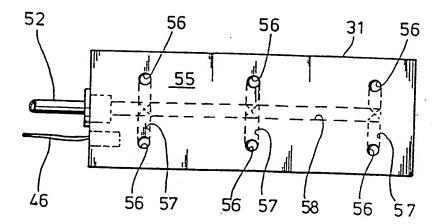
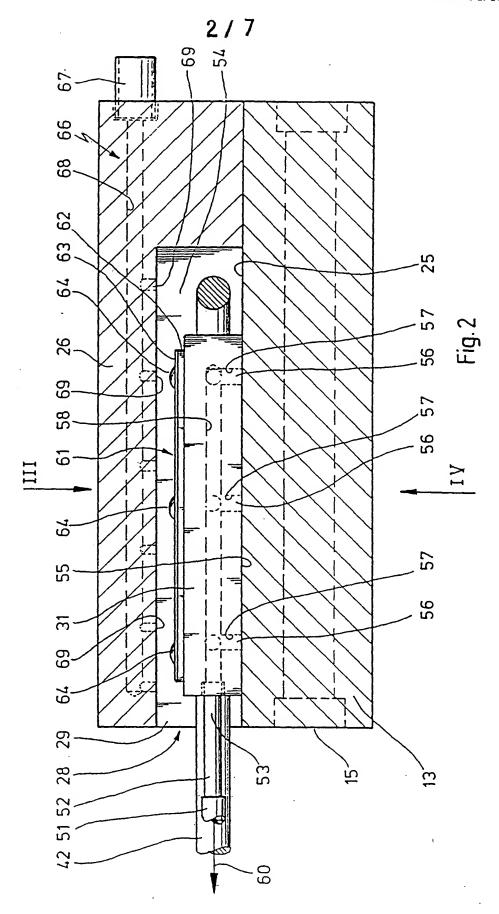
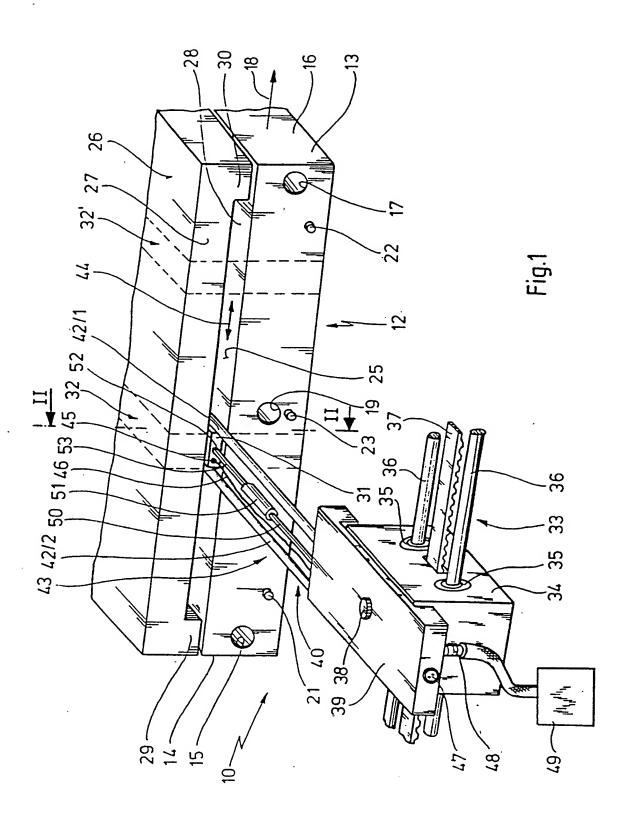


Fig.4



1



£?